

Aus der Medizinischen Klinik  
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Henning

---

# **Vergleichende Untersuchungen über den eosinopenischen Effekt von Glukokortikoiden nach oraler Applikation**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von  
**Barbara Ulrich**  
aus Erlangen

Dekan: Professor Dr. Dr. G. Steinhardt

Referent: Professor Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 10. 1965



Sonderdruck aus:

» ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG «

» DRUG RESEARCH «

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 14, 1045—1047 (1964)

Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

---

Vergleichende Untersuchungen  
über den eosinopenischen Effekt von  
Glucocorticoiden nach oraler und  
inhalativer Applikation

Von

L. Zicha und B. Ulrich



# Vergleichende Untersuchungen über den eosinopenischen Effekt von Glucocorticoiden nach oraler und inhalativer Applikation

Von L. Zicha und B. Ulrich

Die Resorption von Glucocorticoiden nach oraler, intramuskulärer, intravenöser oder rectaler Applikation ist von ihrer chemischen Struktur sowie der Wahl des Steroidesters abhängig [26, 27, 28]. So zeigen z. B. insbesondere wasserlösliche Ester mit kurzer Wirkungsdauer, unabhängig von ihrer Applikationsweise, eine beachtliche Resorptionsgeschwindigkeit [32]. Mit Hilfe dünnstichtchromatographischer Untersuchungen war es uns gelungen, das Auftreten einer Reihe von Cortison-Derivaten nach ihrer therapeutischen Applikation in Plasma, Galle, Duodenalsaft und im Magensekret nachzuweisen [4, 11, 12, 25, 30, 31]. Bei Anwendung semiquantitativer Methoden konnte hierbei auch das Eliminationsmaximum ermittelt werden. Es ließ sich eine zeitliche Abhängigkeit zwischen dem Maximum der Steroide im Plasma sowie im Harn einerseits, und dem Beginn von Stoffwechseleffekten, etwa einem Blutzuckeranstieg oder der eosinopenischen Wirkung andererseits, feststellen [13, 29, 32]. Außerdem bestanden Parallelen zu der mit Hilfe des Histamin-, Serotonin- und Acetylcholin-Asthmatestes am Meerschweinchen ermittelten Wirkungsdauer [26, 27, 28, 32]. An Hand derartiger Versuche besteht, auch ohne die Applikation markierter Steroide, die Möglichkeit, Anhaltspunkte für die Wirkungsdauer von Glucocorticoidestern zu erhalten. Cortison-Derivate mit raschem Wirkungseintritt und kurzer Wirkungsdauer können auf diese Weise von Depotestern unterschieden werden. Trotz prinzipiell gleichartig verlaufender Reaktionen bei diesen Testversuchen lassen sich bezüglich der einzelnen Glucocorticoid-Effekte allerdings geringe Unterschiede feststellen. So ist z. B. der blutzuckersteigernde Effekt meist von kürzerer Dauer als die eosinopenische Wirkung. Während die Maxima in Blut und Harn etwa mit den Maximaleffekten im Zuckerstoffwechsel übereinstimmen, zeigt sich andererseits eine Parallele zwischen den Ergebnissen des Asthmatestes und den eosinopenischen Wirkungen.

Neben den üblichen Stoffwechseltesten und den chromatographischen Methoden zur Bestimmung der applizierten Steroide in Körperflüssigkeiten stellt der Eosinophilentest zur Charakterisierung der Pharmakodynamik und der Wirkungsqualitäten von Gluco-

corticoiden nach wie vor eine wertvolle Ergänzung dar. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn für jedes Testkollektiv eine genügende Anzahl von Versuchspersonen verwendet wird und außerdem bereits entsprechende Vergleichsuntersuchungen mit anderen Derivaten vorliegen [29].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten die eosinopenischen Wirkungen von 2 neuen Glucocorticoiden geprüft und mit verschiedenen Dosen von 16 $\alpha$ -Methyl-9 $\alpha$ -fluorprednisolon (Dexamethason) verglichen werden. Außerdem blieb zu untersuchen, inwieweit ein Dexamethasonisonicotinsäureester (Versuchsbezeichnung HE 111) nach nasaler Inhalation zu einem Absinken der Eosinophilenzahl im peripheren Blut führt. Hierbei wurde zunächst das Verhalten der eosinophilen Leukocyten als Prüfungsverfahren angewendet, um zumindest gewisse Anhaltspunkte für eine eventuelle Resorption dieses Glucocorticoidesters zu gewinnen. Wegen der sehr geringen Dexamethason-Konzentrationen des Inhalats sind selbst mit sehr empfindlichen Nachweisverfahren meßbare Mengen dieser Steroide im Blut und Harn nicht zu erwarten, wenn man von der Anwendung C<sup>14</sup>-markierter Derivate absieht. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihen sollten schließlich mit unseren früheren Resultaten verglichen werden [13, 14, 29, 32], um eine gewisse Aussage über Wirkungsdauer und Intensität der neueren Derivate zu erhalten.

### Methodik

Die Zählung der eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut erfolgte in der Fuchs-Rosenthal-Kammer [5, 23]. Die getesteten Substanzen, die Applikationsweise sowie die angewendeten Dosen sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Kontrollen der eosinophilen Leukocyten erfolgten jeweils nüchtern um 8 Uhr morgens sowie 4, 8 und 24 h nach Applikation der Medikamente.

Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet, wobei als Signifikanz ein P von weniger als 0,05 angenommen wurde.

### Ergebnisse

1 mg Paramethason p. os führte bei 10 Patienten zu einem Abfall der eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut, der noch nicht signifikant war und nach 4 bzw. 8 h 74,7% nicht unterschritt. 3 mg Paramethason bewirkten bei gleicher Applikationsweise eine deutlichere Eosinopenie mit einem Minimalwert nach 8 h von 50,7% des Ausgangswertes (s. Abb. 1).

Die orale Anwendung von 1 bzw. 2 mg Dexamethason hatte bereits nach 4 h einen signifikanten Effekt auf die eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut. Die Signifikanz beim 8-h-Mittelwert nach Applikation

Tabelle

| Chem. Bezeichnung                                                                                                                 | Chem. Kurzbezeichnung, Handelsname und Hersteller                                                                     | Anwendung | Dosierung                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6- $\alpha$ -Fluor-16- $\alpha$ -methylprednisolon-21-acetat                                                                      | Paramethason; Monocortin®, Chemie Grünenthal, Stolberg/Rheinld.                                                       | p.os      | 1 und 3 mg                                                                                                                             |
| 9- $\alpha$ -Fluor-16- $\alpha$ -methylprednisolon                                                                                | Dexamethason; Fortecortin®, Merck AG, Darmstadt                                                                       | p.os      | 1 und 2 mg                                                                                                                             |
| 16-Methylen-prednisolon-natriumphosphat                                                                                           | Decortilen-M®, Merck AG, Darmstadt                                                                                    | iv.       | 30 mg                                                                                                                                  |
| 6 $\alpha$ -Chlorprednisolon                                                                                                      | Versuchspräparat der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt a. M.-Höchst                                                     | Inhalat   | 3 und 6 mg                                                                                                                             |
| 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylamino)-2-imidazolinhydrochlorid + Pyridin-4-carbonsäure-(dexamethason-21')-ester + Neomycinsulfat | Dexa-Rhinospray®, Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riß (Versuchsbezeichnung K 47a-Rhi)                                  | Inhalat   | in 1 Sprühstoß:<br>0,02 mg<br>Dexam.-ester<br>0,12 mg<br>Rhinospray®<br>0,1 mg<br>Neomycinsulfat<br>0,25 mg<br>Na-Sulfat<br>ad 72,0 mg |
|                                                                                                                                   | Dexa-Rhinospray® mit 10facher Dexamethasonester-Konzentration, Spezialherstellung: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riß | Inhalat   | in 1 Sprühstoß:<br>0,2 mg<br>Dexam.-ester<br>0,12 mg<br>Rhinospray®<br>0,1 mg<br>Neomycinsulfat<br>0,25 mg<br>Na-sulfat                |
| Dexamethasonfreier Alkohol + Imidazolin-Derivat + Neomycinsulfat                                                                  | K 51-Rhi (Dexamethasonfreier Alkohol): Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riß                                             | p.os      | in 1 Sprühstoß:<br>0,0157<br>Dexamethason<br>0,12 mg<br>Rhinospray®<br>0,1 mg<br>Neomycinsulfat<br>0,25 mg<br>Na-sulfat<br>ad 72,0 mg  |

von 2 mg Dexamethason per os ließ sich sogar mit einem P von 0,001 sichern. Ebenso wie beim Paramethason zeigte sich der maximale eosinopenische Effekt 8 h nach der Applikation (s. Abb. 1).

Der nach 3 bzw. 6 mg 6 $\alpha$ -Chlor-prednisolon per os beobachtete Eosinophilen-Abfall bei Kollektiven von

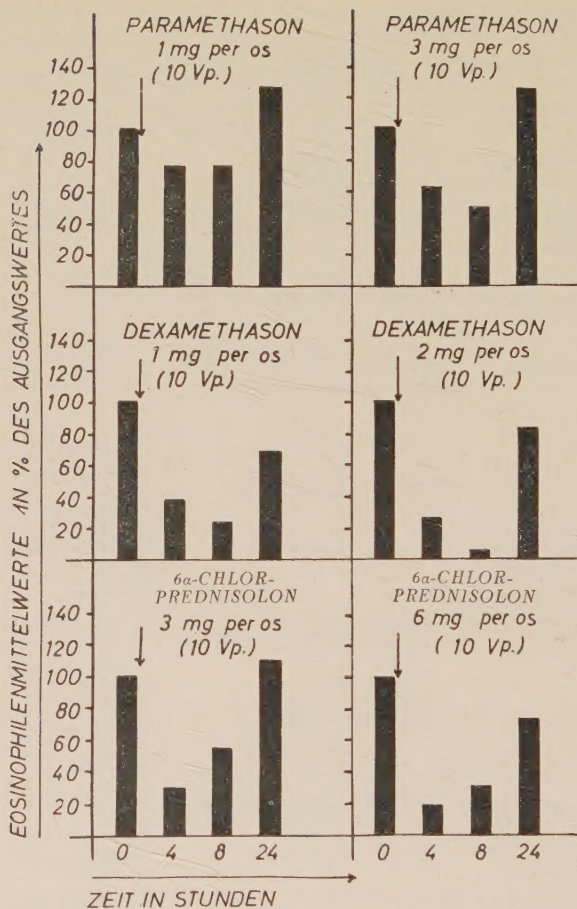


Abb. 1: Der eosinopenische Effekt von 1 und 3 mg Paramethason, 3 und 6 mg 6α-Chlor-prednisolon sowie 1 und 2 mg Dexamethason nach oraler Applikation bei Kollektiven von jeweils 10 Versuchspersonen.

jeweils 10 Patienten war bereits nach 4 h signifikant mit einem P von 0,05. Im Gegensatz zum Paramethason und Dexamethason stiegen jedoch die Eosinophilen-Mittelwerte nach 8 h bereits gering wieder an. Die jeweiligen 24-h-Mittelwerte waren beim Paramethason nach Anwendung beider Dosen sowie nach 3 mg

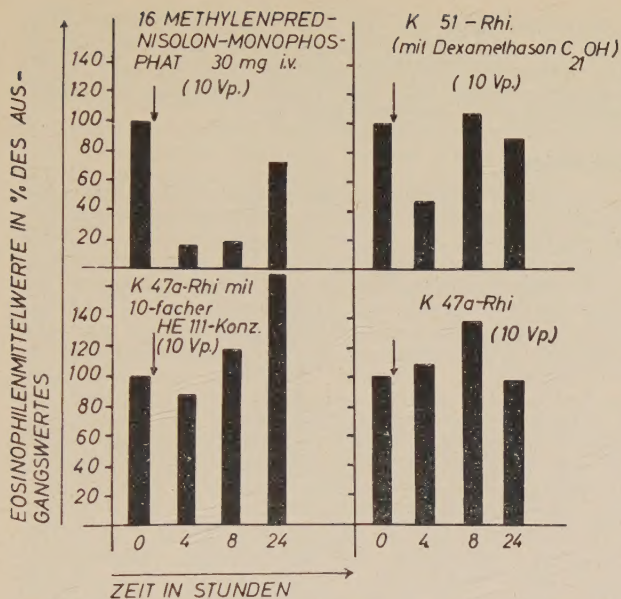


Abb. 2: Der Einfluß von 30 mg 16-Methylen-prednisolon-Na-phosphat iv. sowie eines Inhalates mit handelsüblicher sowie 10facher Dexamethasonester-Konzentration und eines Dexamethason-C<sub>21</sub>OH-Inhalates auf die eosinophilen Leukocyten von Testkollektiven mit jeweils 10 Versuchspersonen.

6 $\alpha$ -Chlor-prednisolon höher als die Ausgangswerte. Dagegen lagen die 24-h-Mittelwerte der Dexamethason-Gruppen sowie der 6 $\alpha$ -Chlor-prednisolon-Gruppe, die mit 6 mg behandelt wurde, unter dem Ausgangswert (s. Abb. 1).

Die iv. Injektion von 30 mg 16-Methylen-prednisolon-Na-phosphat bewirkte einen eosinophilen Effekt, der nach 4 und 8 h im Mittel etwa gleiche Werte ergab, d. h. einen signifikanten Abfall auf 17,8% gezeigt hatte (s. Abb. 2).

Die inhalatorische Anwendung von Dexta-Rhinospray führte bei üblicher Dosierung zu keiner Abnahme der eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut. Es zeigte sich der übliche Anstieg nach 4 und 8 h, wie er normalerweise auch ohne Glucocorticoid-Applikation vorkommt. Die 10fache Konzentration des Dexamethasonesters im Inhalat führte zu einer geringen, nicht signifikanten Abnahme der eosinophilen

Leukocyten nach 4 h auf 87,6% des Ausgangswertes. Nach K 51-Rhi (Dexamethason-freier Alkohol) wurde eine Abnahme der Eosinophilen nach 4 h auf 56,2% beobachtet, ohne daß sich diese Abnahme statistisch sichern ließ:  $P = 0,2$  (s. Abb. 2).

## Diskussion

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß der eosinopenische Effekt des Paramethasons wesentlich geringer ist als der des Dexamethasons. Frühere Therapieversuche haben gezeigt [33], daß Paramethason bezüglich seiner klinischen Wirksamkeit etwa zwischen Dexamethason und Prednisolon liegt. Das Gleiche gilt auch für seine Wirkungsqualitäten und die ermittelte Wirkungsdauer bei tierexperimentellen Untersuchungen am Histamin-, Serotonin- und Acetylcholin-Asthma des Meerschweinchens [33]. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Dauer der eosinopenischen Wirkung, die beim Paramethason länger anhält als z. B. beim 6 $\alpha$ -Chlor-prednisolon. Der Unterschied ist möglicherweise auf einen rascheren Abbau, bzw. eine schnellere Inaktivierung der am C-Atom 6 substituierten Steroide zurückzuführen [4, 12]. Das unterschiedliche Minimum der Eosinophilen-Mittelwerte nach oraler Applikation verschiedener Glucocorticoide könnte, neben gewissen Unterschieden in der Metabolisierung, auf einer unterschiedlichen Transcortin-Bindung dieser Substanzen beruhen. Mit wenigen Ausnahmen nimmt die spezifische Eiweißbindung einzelner Cortison-Derivate mit ansteigender biologischer Aktivität ab [22]. Ein weiterer Faktor, der in diesem Zusammenhang möglicherweise eine Rolle spielt, ist in der C<sub>21</sub>-Acetylierung dieser Steroide zu suchen. Markgraf u. Weichselbaum [10, 21] gelang vor kurzem der Nachweis, daß über 50% des Hydrocortisons im Plasma als C<sub>21</sub>-Acetat vorliegen. Zicha u. Mitarb. [4, 11, 12, 31] konnten zeigen, daß synthetische Glucocorticoide leicht acetyliert werden können. Diese C<sub>21</sub>-Acetate besitzen gegenüber dem C<sub>21</sub>-freien Alkohol eine wesentlich stärkere Eiweißbindung [22]. Inwieweit der im Vergleich zum 6 $\alpha$ -Chlor-prednisolon etwas verzögerte Paramethason-Effekt etwa darauf zurückzuführen ist, daß Paramethason im Gegensatz zum 6 $\alpha$ -Chlor-prednisolon als Acetat appliziert wurde, muß allerdings noch offen bleiben. Bislang waren entsprechende Vergleichsuntersuchungen des Acetats mit dem freien Alkohol des Paramethasons noch nicht möglich.

Das C<sub>21</sub>-Phosphat des 16-Methylen-prednisolon hatte, ebenso wie die bereits früher geprüften Phosphatester des Prednisolons und Dexamethasons, einen relativ rasch einsetzenden Effekt. Allerdings fand sich auch bei dieser Phosphatverbindung eine gegenüber Natriumhemisuccinat und Diäthylaminoacetatestern gering protrahierte Wirkung. Bereits Tamm u. Mitarb. [17, 18, 19] wiesen darauf hin, daß Phosphatester sehr rasch gespalten werden. Unsere eigenen Untersuchungen sprachen im gleichen Sinne [32]. Es muß somit angenommen werden, daß bestimmte Phosphatester nach ihrer Spaltung ihre Halbwertszeiten und damit die Wirkungsdauer verändern. Inwieweit dies allein auf die zunehmende Menge an freiem Alkohol bzw. oder auf die Entstehung anderer Ester und bestimmter Metaboliten zurückzuführen sein könnte, bleibt zu diskutieren.

Weitere Untersuchungen über die eosinopenischen Effekte geringer inhalierter Dexamethasonester-Mengen ergaben keinen Anhalt für eine wesentliche Aufnahme von Dexamethasonisonicotinsäureester über die Schleimhäute der oberen Luftwege. Selbst die Anwendung einer 10fachen therapeutischen Dosis hatte keine signifikante Wirkung auf die eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut. Die Inhalation von Dexamethason in Form seines freien Alkohols führte dagegen zu einem Eosinophilensturz auf 56,2% des Ausgangswertes. Somit darf eine gewisse Resorption des freien Alkohols, im Gegensatz zum Dexamethasonester, angenommen werden. Während nun die bisherigen chromatographischen Befunde in Körperflüssigkeiten die Resorption therapeutisch applizierter Glucocorticoide nach im., ip., sc. und rectaler Anwendung als sicher erwiesen haben, konnte auf Grund dieser Untersuchungen die Aufnahme des Dexamethasons als C<sub>21</sub>OH über die Nasen- und Rachenschleimhäute des Menschen wahrscheinlich gemacht werden. Damit würden auch klinische Beobachtungen übereinstimmen, nach denen günstige therapeutische Erfolge durch eine Inhalationstherapie mit verschiedenen Glucocorticoiden und deren Estern beschrieben wurden [2, 3, 16]. Es fehlt jedoch der endgültige Nachweis der Resorption über die Respirationsschleimhäute mit Hilfe markierter Steroide sowie von chromatographischen Untersuchungen der applizierten Substanzen in Blut und Harn. Derartige Untersuchungen sind z. Z. noch im Gange, über die Ergebnisse wird an anderer Stelle berichtet. Schließlich weisen unsere Befunde darauf hin, daß eine Abhängigkeit der Glucocorticoid-Resorp-

tion von der Art des Esters auch im Bereich der oberen Luftwege besteht, wie sie ebenso an Hand unserer früheren vergleichenden Untersuchungen nach rectaler Applikation beobachtet werden konnte [29]. Im gleichen Sinne dürften auch die negativen Ergebnisse zu deuten sein, die z. T. mit Hydrocortisonacetat gewonnen wurden [1, 6, 7, 8, 9, 16, 20]. Eine Permeabilitätsveränderung der Schleimhäute des Respirationstraktes durch sog. „Lungenöffnungssubstanzen“ soll allerdings den klinischen Effekt ermöglichen, bzw. verstärken. Obwohl eigene Erfahrungen über die Resorption und Spaltbarkeit von Estern der Glucocorticoide nach inhalatorischer Applikation bisher noch nicht vorliegen, so deuten die im Eosinophilentest gewonnenen Ergebnisse doch darauf hin, daß eine Resorption des verwendeten Esters, wenn überhaupt, nur sehr langsam und unter sehr hohen Dosen stattfinden könnte. Die lokale Wirksamkeit von Estern verschiedener Glucocorticoide im Granulomtest [24, 2a] würde im gleichen Sinne sprechen, da rasch resorbierbare Ester im Granulomtest unwirksam sind.

### Zusammenfassung

Bei vergleichenden Untersuchungen wurde der eosinopenische Effekt von verschiedenen Dosen 6 $\alpha$ -Fluor-16- $\alpha$ -methyl-prednisolon-21-acetat (Paramethason), Dexamethason und 6 $\alpha$ -Chlor-prednisolon geprüft und den Ergebnissen einer iv. Applikation von 16-Methylen-prednisolon-natriumphosphat gegenübergestellt. In weiteren Testreihen mit Kollektiven von jeweils 10 Versuchspersonen konnte festgestellt werden, daß eine Kombination aus 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid + Pyridin-4-carbonsäure-(dexamethason-21)-ester + Neomycin-Konzentrationen nach inhalatorischer Anwendung keinen Einfluß auf die eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut besitzt. Auch die 10fache Konzentration des Dexamethasonesters bewirkte keinen signifikanten Effekt auf die Eosinophilen-Mittelwerte. Dagegen fand sich 4 h nach Inhalation des freien Alkohols von Dexamethason ein Eosinophilenabfall auf immerhin 56,2% des Ausgangswertes.

### Summary

#### *Comparative Studies of the Eosinopenic Effect of Glucocorticoids after Oral Administration and Inhalation*

In comparative investigations, the eosinopenic effect of different doses of 6 $\alpha$ -fluoro-16- $\alpha$ -methyl-prednisolone-21-acetate (paramethasone), dexamethasone,

and 6 $\alpha$ -chloro-prednisolone was studied and compared with results of i.v. administration of 16-methylene-prednisolone sodium phosphate. In further test series involving groups of 10 test subjects each, it was found that a combination of 2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamino)-2-imidazoline + pyridine-4-carboxylic acid-(dexamethasone-21') ester + neomycin sulfate (Dexa-Rhinospray®) had no influence on eosinophil leucocytes of peripheral blood when administered in usual therapeutic doses by inhalation. Even ten times the concentration of dexamethasone ester had no significant effect on average eosinophil values. On the other hand, 4 hours after inhalation of the free alcohol of dexamethasone, an eosinophil drop to 56.2% of the initial values was observed.

#### Literatur

- [1] Artner, F., Krausch, F., Med. Welt 596 (1963)
- [2] Bickermann, H. A., Itkin, S. E., J. Amer. med. Assoc. 184, 555 (1963)
- [2a] Engelhardt, G., Arzneim.-Forsch. 13, 588-597 (1963)
- [3] Friedmann, H. T., J. Allergy 33, 1 (1962)
- [4] Funck, F.-W., Zicha, L., Med. Exp. 7, 1 (1962)
- [5] Hallmann, L., Klin. Chemie und Mikroskopie, Thieme, 7. Auflage, 423, 426 (1955)
- [6] Helm, H. W., Lancet II, 601 (1960), Nr. 7150
- [7] Herxheimer, H., Lancet II, 710 (1960), Nr. 7152
- [8] Kennedy, M. C. S., Thursby-Pelham, D. C., Lancet II, 816 (1960), Nr. 7154
- [9] Langlands, J. H. M., McNeill, R. S., Lancet II, 404 (1960), Nr. 7147
- [10] Markgraf, H. W., Weichselbaum, T. E., 1st. Intern. Congr. on hormonal steroids, Milan 1962
- [11] Scheiffarth, F., Zicha, L., Acta endocrin. 43, 227 (1963)
- [12] Scheiffarth, F., Zicha, L., Funck, F.-W., Engelhardt, M., Acta endocrin. 43, 227 (1963)
- [13] Scheiffarth, F., Zicha, L., Förster, W., Arzneim.-Forsch. 11, 602 (1961)
- [14] Scheiffarth, F., Zicha, L., Medizinische Nr. 38, 1737 (1959)
- [15] Scheiffarth, F., Zicha, L., Engelhardt, M., Kwietsch, Ch., Tomat, E., Med. exp. 5, 77 (1961)
- [16] Strang, L. B., Knox, E. G., Lancet II, 550 (1960), Nr. 7149
- [17] Tamm, J., in: Fermente, Hormone, Vitamine und die Beziehungen dieser Wirkstoffe zueinander. Dritte, erweiterte Auflage. Ammon R. u. Dirscherl W., Band II, Hormone (1960)
- [18] Tamm, J., Voigt, K.-D., Acta endocrin. (Kbh.) Suppl. 54 (1960)
- [19] Tamm, J., I. Internat. Endokrinol. Kongr., Kopenhagen 1960
- [20] Uhde, H., Tbc.-Arzt 15, 478 (1961)
- [21] Weichselbaum, T. E., Markgraf, H. W., Clin. Endocrin. 20, 1341 (1960)
- [22] Wolf, D., Zicha, L., Poser, G., Kleyensteiber, G., 10. Tagung der dtsch. Endokrin. Gesellschaft Wien 1963
- [23] Witte, S., Schricker, Th., Klin. Lab. Diagn. herausgeb. v. N. Henning, Verlag Urban und Schwarzenberg, München und Berlin, 138 (1959)
- [24] Zaffaroni, A., 1st. Intern. Congr. on Endocrin., Copenhagen 1960

- [25] Zicha, L., Scheiffarth, F., Bergner, D., Engelhardt, M., Acta endocrin. (Kbh.) Suppl. 62, p. 94 (1963)
- [26] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Koschera, H., Graf, M., Arzneim.-Forsch. 10, 728 (1960)
- [27] Zicha, L., Schmid, E., Scheiffarth, F., Graf, N., Koschera, H., Arzneim.-Forsch. 10, 831 (1960)
- [28] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Weschta, W., Arzneim.-Forsch. 10, 890 (1960)
- [29] Zicha, L., Scheiffarth, F., Grau, E., Arzneim.-Forsch. 11, 606 (1961)
- [30] Zicha, L., Scheiffarth, F., Engelhardt, M., Tomat, E., Excerpta medica, Intern. Congr. Series No. 51; Intern. Congr. on hormonal Steroids, Milan 1962
- [31] Zicha, L., Scheiffarth, F., Bergner, D., Eyslein, U., Intern. Sympos. on adrenal cortex and adrenal cortical hormones, Ghent 1962
- [32] Zicha, L., Therapie der Gegenwart 100, 213 (1961)
- [33] Zicha, L., Scheiffarth, F., Wolf, G., Bergner, D., Poser, G., 69. Kongr. Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1963

Für die Verff.: Dr. L. Zicha, Medizinische Universitätsklinik,  
852 Erlangen, Krankenhausstr. 12

---

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger. Verlag: Editio Cantor, 796 Aulendorf i. W. Ruf: Aulendorf (07525) 431. — Druck: Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, 7952 Bad Buchau.

**Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Halbjahr (6 Hefte) 33,— DM einschl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 6,— DM einschl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

**Auslandsabonnements** errechnen sich einschließlich Versand auf der Basis von 72,— DM pro Jahr.

## Lebenslauf

Am 2. Mai 1940 wurde ich als Tochter des Dipl.-Ing. Fritz Ulrich und seiner Ehefrau Lucie, geb. Weymann, in Berlin geboren. Von 1946 bis 1950 besuchte ich die II. Grundschule in Berlin-Siemensstadt, anschließend die Marie-Therese-Schule (Realgymnasium) Erlangen, an der ich im Juli 1959 das Abitur ablegte. Im November 1959 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Medizinstudium. Im Februar 1962 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, studierte anschließend 2 Semester an der Ruprecht-Karl-Universität zu Heidelberg und kehrte dann zur Fortsetzung meiner Ausbildung nach Erlangen zurück. Das Medizinstudium beendete ich mit dem Staatsexamen am 30. Juli 1965.

